

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-172426

(43)Date of publication of application : 21.06.1994

(51)Int.Cl.

C08F 8/12

C08F216/06

C08F218/10

(21)Application number : 04-352070

(71)Applicant : SHIN ETSU CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 08.12.1992

(72)Inventor : OURA MAKOTO

SHIOMI TOMOO

IMAI KIYOKAZU

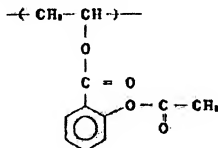
ONDA YOSHIRO

(54) POLYMER HAVING ACETYSALICYLIC ACID GROUP ON SIDE CHAIN

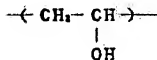
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the harmless, stable and new subject polymer capable of producing (acetyl)salicylic acid having pharmacodynamic effects by hydrolysis and controlling pharmacodynamic effects by hydrolytic conditions, etc., and capable of carrying out broad application as a medicinal material thereby.

CONSTITUTION: The objective polymer has units of formula I and units of formula II. This polymer is preferably obtained by polymerizing an acetylsalicylic acid vinyl ester using an azo-based initiator such as 2,2'-azobisisobutyronitrile in an amount of 0.01-1wt.% based on acetylsalicylic acid vinyl ester by a solution polymerization method using an organic solvent such as methanol. Furthermore, the content of the unit I is preferably 0.1-99.3mol%. The control of acetylsalicylic acid group amount is preferably carried out by saponifying the polymer with NaOH, etc., in a mixed solvent of benzene and methanol.



I



II

(51)IntCl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 F	8/12	M G G	7308-4 J	
	216/06	M K V	6904-4 J	
	218/10	M L J	6904-4 J	

審査請求 未請求 請求項の数4(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平4-352070	(71)出願人	000002060 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(22)出願日	平成4年(1992)12月8日	(72)発明者	大浦 誠 茨城県鹿嶋郡波崎町大字砂山2668-22 信越化学工業株式会社高分子機能性材料研究所内
		(72)発明者	塩見 友雄 新潟県長岡市深沢町1789-1 深沢町宿舍2号棟305号室
		(72)発明者	今井 清和 岡山県岡山市延友189-9
		(74)代理人	弁理士 施田 清輝
		最終頁に続く	

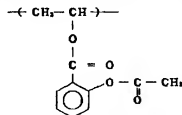
(54)【発明の名称】 側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体

(57)【要約】

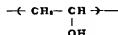
【目的】 医薬材料として幅広い応用が可能である、側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体を提供すること。

【構成】 少なくとも、下記化1で表される構造単位と下記化2で表される構造単位を有していることを特徴とする側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体。

【化1】



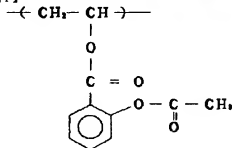
【化2】



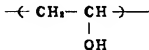
【特許請求の範囲】

【請求項1】少なくとも、下記化1で表される構造単位と下記化2で表される構造単位を有していることを特徴とする側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体。

【化1】



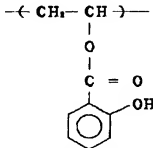
【化2】



【請求項2】化1で表される構造単位が0.1～99.9mol%である請求項1に記載の側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体。

【請求項3】化1で表される構造単位及び化2で表される構造単位と共に下記化3で表される構造単位を有している、請求項1に記載の側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体。

【化3】



【請求項4】化1で表される構造単位が0.1～99.9mol%、化2で表される構造単位が0.1～99.9mol%及び化3で表される構造単位が0～50mol%である請求項1～3の何れかに記載のアセチルサリチル酸基を有する重合体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な重合体に関し、特に側鎖にアセチルサリチル酸基を有する新規な重合体に関する。

【0002】

【従来技術】アセチルサリチル酸は、アスピリンとして、解熱・鎮痛剤用医薬の医薬材料として広く用いられている。また、アスピリンに関する研究は、多く行われ

ており、近年、アセチルサリチル酸が解熱・鎮痛効果のみならず血小板凝集抑制効果等、従来知られていなかった薬効を有していることが報告されている。そこで、このようなアセチルサリチル酸を医薬材料として幅広く応用するために、アセチルサリチル酸の薬効を自由に制御したり、安定化することが試みられてきた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来におけるアセチルサリチル酸の薬効の制御は、アセチルサリチル酸をナトリウム塩やアルミニウム塩等としたり、
10 錠剤やカプセル等に含有させること等によって行われてきたに過ぎず、上記幅広い医薬材料としてのニーズに十分応えることができないという欠点があった。

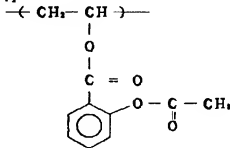
【0004】

そこで、本発明者等は上記アセチルサリチル酸について鋭意研究した結果、アセチルサリチル酸ビニルを重合させた場合には、その重合度や得られた重合体を適宜ケン化してそのケン化度を制御することによって、重合体の溶解性やアセチルサリチル酸基の量を制御し、実質的にアセチルサリチル酸の薬効を制御することができるということを見出し、本発明に到達した。従つて、本発明の第1の目的は医薬材料として幅広い応用が可能である、側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体を提供することにある。本発明の第2の目的は、アセチルサリチル酸の薬効を制御する方法を提供することにある。

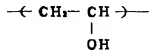
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明の上記の諸目的は、少なくとも、下記化4に表される構造単位と下記化5に表される構造単位を有していることを特徴とする側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体によって達成された。

【化4】



【化5】



【0006】本発明においては、塊状重合法、溶液重合法、バール重合法又は乳化重合法等の公知の重合方法により、アセチルサリチル酸ビニルをラジカル重合開始剤の存在下で重合させることによって、ポリアセチルサリ

3
 チル酸ビニルを容易に合成することができる。工業的製造に適するという観点からは、一般的な有機溶媒を用いる溶液重合方法を用いることが特に好ましい。この場合の有機溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコールやベンゼン等が用いられる。

【0007】重合反応を行う際のアセチルサリチル酸ビニル等の組成や添加方法は、特に限定されるものではなく、ポリアセチルサリチル酸ビニルに対する所望する物性によって、適宜決定することができる。重合方式は、回分方式、半連続方式、連続方式等の公知の方式の中から適宜選択して使用することができる。

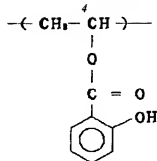
【0008】ラジカル重合開始剤は、特に限定されるものではなく、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル、過酸化カーボネート等公知のラジカル重合開始剤の中から適宜選択して用いることができるが、取扱が容易であるという観点から、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル等のアゾ系開始剤を使用することが好ましい。この重合開始剤は、アセチルサリチル酸ビニルモノマーに対して0.01~1.0wt%の量で使用されることが好ましい。

【0009】重合温度は、ラジカル重合開始剤の種類に応じて適当な温度を適宜選択することができるが、一般には30~90℃の範囲から選択される。目的とする重合体は重合反応が終了した後、得られた生成物を非水溶媒中に投入して析出させ、分離して取り出した後、該ポリマーを再度非水溶媒で洗浄するか、ベンゼン等の溶媒に溶解させた後、該溶液を石油エーテル等の非水溶媒中に投入し、再度沈澱させて分取することにより精製することが好ましい。

【0010】本発明の側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体は、水酸化ナトリウム等で容易にケン化され、これによって高分子中のアセチルサリチル酸基の量を容易に調節することができる。ケン化は、ケン化度を容易に調整するという観点から、ベンゼンとメタノールとの混合溶液（例えば、組成比が9:1のもの）中で行うことが好ましい。この場合、ベンゼンが多量になるとケン化が進行せず、メタノールが多量になると溶解しなくなる。

【0011】上記ケン化の結果、ほとんどの化4の単位は直接化5の単位になるが、一部は下記化6の単位に変化する。しかしながら、サリチル酸もアセチルサリチル酸と同様に鎮痛の薬効を有するので不都合は生じない。

【化6】



10 【0012】ケン化は前記化4で表される構造単位が0.1~99.9mol%、前記化5で表される構造単位が0.1~99.9mol%及び前記化6で表される構造単位が0~50mol%となるように行うことが好ましい。このように、ケン化によって、ケン化された重合体中の各構造単位の組成を広範に制御することができるので、ケン化された重合体を加水分解したときに放出されるアセチルサリチル酸の量を制御することができることになり、これによってアセチルサリチル酸の薬効を実質的に広く制御することができる。

20 【0013】尚、前記化5及び化6で表される構造単位の組成比が多い場合は、該重合体は親油性となり、前記化4で表される構造単位の組成比が多い場合には、親油性となる。特に、化5のOH基をビニル置換基の70mol%以上とした場合には完全に水溶性性となるので、解熱剤等として使用するのに好適である。また、本発明における重合体の重合度は特に限定されるものではないが、重合体の取扱を容易にする観点から、3,000以下とすることが好ましい。更に、例えば酢酸ビニル等の他のビニルモノマーと共重合させることにより、アセチルサリチル酸の薬効を制御することもできる。

30 【0014】

【発明の効果】本発明の側鎖にアセチルサリチル酸基を有する重合体は、加水分解することによって薬効を有するアセチルサリチル酸又はサリチル酸を生じるので、それらの基の含有比や、加水分解条件等を制御することにより薬効を制御することができ、従って医薬材料として幅広い応用が可能である。また、加水分解に際して副成するポリビニルアルコールや酢酸が人体に無害である上、アセチルサリチル酸基やサリチル酸基が安定であるので、本発明の重合体は医薬としても安定である。

40 【0015】

【実施例】以下、本発明を実施例に従って更に詳述するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

【0016】実施例1. 内径21mmのアンプル管中に、アセチルサリチル酸ビニル20g及び2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル0.06gを仕込み、アンプル管中の空気を窒素に置換した後該管を封塞した。該アンプル管を60℃の湯槽中に浸漬し、45分間重合反応を行わせた後アンプル管を破壊し、得られたペースト状のポリマーを石油エーテル中に滴下してポリマーを析出

5

させ分離した。分取したポリマーをベンゼンに溶解した後、該溶液を再度石油エーテルに滴下して分離する操作を繰り返すことによって、ポリマーを精製した。

【0017】得られた精製ポリマーを溶解したベンゼン溶液を、一昼夜以上かけて凍結乾燥した後、該ポリマーの重量を測定した。仕込んだモノマーの量と凍結乾燥した後のポリマーの重量の比から収率を求めたところ、16.8%であった。重合度は、ポリアセチルサリチル酸ビニルを完全にケン化して得られたポリビニルアルコールの粘度を測定するという、ポリビニルアルコールの試験方法(JIS-K6726の粘度測定方法)によって求めたところ1880であった。

【0018】次に1リットルのフラスコにベンゼン150ml及びメタノール15mlを仕込み、上記で得られたポリアセチルサリチル酸ビニル3gを添加して溶解させた後、0.5NのNaOHのメタノール溶液30mlを、攪拌しながらゆっくり滴下して2時間けん化した。得られたポリマーをメタノールで洗浄した後、120℃の条件で3時間かけて減圧乾燥を行った。得られたポリマーの組成を¹H-NMRスペクトルで分析した結果から、得られたポリマーの組成は、前記化4で表される構造単位が26.9mol%、前記化5で表される構造単位が57.5mol%及び前記化6で表される構造単位が15.6mol%であることが判明した。

【0019】実施例2. 攪拌機、温度計、窒素導入口及

6

びコンデンサーを備えた1,000mlのセパラブルフラスコに、500gのアセチルサリチル酸ビニル及び250gのベンゼンを仕込み、該フラスコ内の空気を窒素に置換した後、2,2'-アゾビスイソプロピロニトリル1.5gを添加した。得られた混合液を、窒素ガスを50ml/分の流速で流しながら60℃に加熱し、5時間重合反応を行わせた。

【0020】得られたペースト状のポリマーを、実施例1の場合と同様にして精製した。精製したポリマー3gを分取し、実施例1と同様にして収率を求めたところ、72.0%であった。重合度は、実施例1と全く同様にして測定したところ、840であった。次に、4リットルのフラスコに、ベンゼン2,500ml及びメタノール250mlを仕込み、上記で得られたポリマーを添加して溶解させた後、0.5NのNaOHのメタノール溶液500mlを攪拌しながらゆっくり滴下して4時間けん化した。

【0021】得られたポリマーをメタノールで洗浄した後、120℃の条件で3時間かけて減圧乾燥を行った。

20 得られたポリマーの組成を¹H-NMRスペクトルで分析した結果から、得られたポリマーの組成は、前記化4で表される構造単位が8.5mol%、前記化5で表される構造単位が85.2mol%及び前記化6で表される構造単位が6.3mol%であることが判明した。

フロントページの続き

(72)発明者 恩田 吉朗

東京都千代田区大手町二丁目6番1号 信
越化学工業株式会社社内